

O que há de novo na terapêutica médica da diabetes mellitus tipo 2?

What's new in medical therapy of type 2 diabetes?

M. J. Matos*, P. Freitas, D. Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de São João, E.P.E., Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Resumo

A diabetes mellitus tipo 2 é uma doença progressiva com uma prevalência crescente. O antidiabético ideal será aquele que permita um bom controlo glicémico e altere a história natural da doença, com consequente diminuição da morbilidade e mortalidade associadas às complicações da doença. Terá ainda que demonstrar um bom perfil de segurança, nomeadamente ausência de hipoglicemias, de ganho de peso ou de aumento do risco cardiovascular. Após décadas de estagnação, a terapêutica da diabetes tem conhecido notáveis progressos nos últimos anos, que se traduziram no desenvolvimento de novas classes de fármacos, algumas delas já comercializadas, como as terapêuticas baseadas nas incretinas e os análogos da amilina, e outras em fase de investigação. As terapêuticas baseadas nas incretinas (análogos do glucose-like peptide-1 e inibidores da dipeptidil-peptidase 4) mostraram-se eficazes na redução da A1c, com baixo risco de hipoglicemias e ausência de ganho de peso (ou mesmo perda, no caso dos primeiros). Parecem ainda poder atrasar a progressão da doença em fases precoces e ter uma ação anti-aterogénica. Os novos fármacos, nomeadamente os baseados nas incretinas, são promissores, mas terão ainda que demonstrar eficácia e segurança a longo prazo e uma boa relação custo-eficácia.

Palavras-chave: Diabetes mellitus, glucose-like peptide 1, dipeptidil-peptidase 4

Introdução

A diabetes mellitus tipo 2 é uma doença crónica progressiva com uma prevalência crescente. Em 2007 estimava-se que existissem 246 milhões de diabéticos, o que corresponderia a 5,6% da população mundial entre os 20 e os 79 anos de idade. Mais de 80% dos diabéticos viveriam em países desenvolvidos ou em

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a progressive disease with an increasing prevalence. The ideal antidiabetic agent is the one that allows good glycaemic control and is able to change the natural history of the disease, with consequent reduction of the morbidity and mortality associated to the complications of diabetes. Such antidiabetic agent has yet to demonstrate a good safety profile, namely absence of hypoglycaemias, weight gain or cardiovascular risk increase. After decades of stagnation, remarkable progress in diabetes therapy has been done in recent years. Some of the new antidiabetic agents are already in the market, namely incretin based therapies and amylin analogs, and other are still in investigation. Incretin based therapies (glucose-like peptide-1 analogs and dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors) showed to be effective in A1c reduction, with low risk of hypoglycaemia and no weight gain (or even weight loss in the former). They also seem to slow disease progression in early stages and to have an anti-atherogenic action. The new anti-diabetics, namely incretin based therapies, are promising, but still have to demonstrate long-term effectiveness and safety as well as good cost-effectiveness.

Keywords: Diabetes mellitus, glucose-like peptide 1, dipeptidyl-peptidase 4

vias de desenvolvimento. Espera-se que o número de indivíduos diabéticos atinja os 360 milhões em 2030.

O Estudo da Prevalência da Diabetes em Portugal (PREVADIAB), realizado em 2009, evidenciou uma prevalência total de diabetes de 11,7% em indivíduos entre os 20 e os 79 anos, e de 26,3% no subgrupo entre os 60 e os 79 anos. Cerca de 50% dos indivíduos não estão diagnosticados.

* matos.mjd@gmail.com

A fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 2 é complexa, envolvendo factores genéticos e ambientais, responsáveis por 3 mecanismos principais: resistência à insulina a nível periférico, deficiente secreção de insulina e aumento da produção hepática de glicose.

A deterioração progressiva da célula β e a sua apoptose acelerada na diabetes mellitus tipo 2 têm como principais factores determinantes a glicotoxicidade, a lipotoxicidade, a acção de citocinas pró-inflamatórias, da leptina e a deposição de amilóide nas células dos ilhéus. A DM2 manifesta-se clinicamente quando há uma perda significativa de células beta pancreáticas, que se tornam insuficientes para contrariar níveis de glicose elevados, na presença de resistência periférica à insulina. A redução da função e possivelmente da massa das células beta parecem ser reversíveis, particularmente nas fases iniciais da doença.

Contudo, a diabetes mellitus tipo 2 não pode ser reduzida a uma disfunção da célula beta pancreática, uma vez que variadíssimas hormonas, para além da insulina, estão envolvidas no processo de regulação do metabolismo da glicose, nomeadamente o glucagon, hormonas intestinais incretínicas e não incretínicas e adipocinas.

Porquê novos fármacos para o tratamento da diabetes?

A terapêutica da diabetes tem conhecido notáveis progressos nos últimos anos, que se traduziram no desenvolvimento de novas classes de fármacos, algumas delas já comercializadas – as terapêuticas baseadas nas incretinas, os agonistas da amilina e os análogos da insulina – e outras em fase de investigação. Estes progressos, após décadas de estagnação, foram impulsionados: pela notável e crescente prevalência da doença; pelo reconhecimento da imperiosidade de um óptimo controlo glicémico e da redução dos demais factores de risco desde as fases mais precoces da doença; pelo reconhecimento das insuficiências do arsenal terapêutico previamente existente. De facto, o antidiabético ideal será aquele que permita um bom equilíbrio glicémico e altere a história natural da diabetes: 1) eficácia e durabilidade no controlo glicémico; 2) atraso/prevenção da perda de função da célula beta; 3) aumento da massa de células beta; 4) ausência de ganho de peso, de hipoglicemias e/ou de aumento do risco cardiovascular; 5) melhoria dos factores de risco para síndrome metabólica; 6) atraso/prevenção directa da progressão das complicações da diabetes mellitus.

Terapêuticas baseadas nas incretinas

O efeito incretina e as hormonas incretinas

A existência de hormonas intestinais com importância na regulação da glicemia foi reconhecida há vários anos, com a constatação de que a resposta na secreção de insulina à ingestão oral de determinada quantidade de glicose era maior e mais duradoura quando comparada com a sua administração por via endovenosa. Este diferencial ou incremento de resposta de secreção pancreática com o estímulo oral designa-se por efeito incretina.

As principais hormonas incretinas actualmente identificadas são o *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e o *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP). O GLP-1 é segregado em maior concentração e é considerada a hormona incretina mais importante do ponto de vista fisiológico em humanos.

O GLP-1 é produzido nas células L do intestino distal. Aumenta a secreção de insulina dependente da glicose, parecendo também estimular a proliferação das células beta, induzir a neogénese de ilhéus a partir de células precursoras ductais e inibir a apoptose das células beta pancreáticas. O GLP-1 inibe ainda a secreção de glucagon, atrasa o esvaziamento gástrico, tem uma acção central na indução de saciedade e diminuição da ingestão alimentar, aumenta a glicogénese nos hepatócitos e no músculo esquelético e aumenta a lipogénese nos adipócitos. Demonstrou-se ainda um papel benéfico do GLP-1 na redução da pressão arterial e dos triglicéridos, na função cardíaca, na função renal e no metabolismo ósseo.

O GIP é produzido nas células K do intestino proximal. Aumenta também a secreção de insulina de modo dependente da glicose (embora de forma menos potente do que o GLP-1), estimula a actividade da lipoproteína lipase e, ao contrário do GLP-1, não tem efeitos sobre o esvaziamento gástrico ou saciedade.

O efeito incretina na diabetes mellitus tipo 2

A secreção de GLP-1 está diminuída em indivíduos diabéticos: os níveis de GLP-1 activo são mais baixos nos indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, tanto no período pré- como no pós-prandial; contudo, a resposta dos tecidos-alvo é normal quando os níveis de GLP-1 são repostos por administração endovenosa.

A secreção de insulina em resposta ao GIP está também diminuída na diabetes (10-20% da resposta normal), possivelmente graças à redução da

expressão dos receptores do GIP e à sub-regulação destes R nas células beta pancreáticas.

Assim, a diabetes mellitus tipo 2 caracteriza-se por uma diminuição marcada do efeito incretina, que se traduz numa insuficiente secreção de insulina estimulada pela glicose, numa reduzida depuração da glicose, num aumento dos níveis de glucagon e numa aceleração do esvaziamento gástrico.

As hormonas incretinas possuem uma semivida curta (1-2 minutos), sendo rapidamente degradadas por uma protease ubíqua, a dipeptidil-peptidase 4 (DPP4). As duas estratégias que permitiram melhorar a eficácia clínica do GLP-1 nativo foram o desenvolvimento de **análogos do GLP-1** resistentes à degradação pela DPP4 e de **inibidores da DPP4**.

Análogos do GLP-1/ Incretinomiméticos

Os agonistas dos receptores do GLP-1 incluem o exenatido (disponível desde 2005), o exenatido LAR (*long-lasting release*), de libertação prolongada, e o liraglutido, já disponível nos EUA, em alguns países europeus e no Japão. Estão ainda em curso ensaios clínicos com outras moléculas (AVE-0010 bid/ZP10, albiglutido e tasopoglutido/R1583).

O exenatido é um peptídeo recombinante baseado na exendina-4, encontrada na saliva do *Heloderma suspectum* (monstro Gila). A sua sequência de aminoácidos tem uma homologia de 53% com o GLP-1 nativo, o que explica que 38% dos doentes tratados desenvolvam um título baixo e 6% um título alto de anticorpos anti-exenatido, sendo que em metade destes últimos (i.e., em 3% do total dos doentes) tal se traduz numa redução da eficácia do fármaco. Atinge o pico plasmático 2 horas após administração subcutânea, tem uma semi-vida plasmática de 3 a 4 horas e reduz glicemia durante 5 a 7 horas. Requer, assim, duas administrações diárias (60 minutos antes do pequeno-almoço e jantar), e actua sobretudo sobre a glicemia pós-prandial. O exenatido é eliminado por via renal, estando contra-indicado na insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30mL/min). Os principais efeitos secundários associados a esta molécula são gastro-intestinais, sobretudo náuseas e desconforto abdominal, que afectam cerca de 20% dos doentes tratados. Estes efeitos adversos poderão ser minimizados se a terapêutica for iniciada com uma dose de 5 µg 2 vezes por dia, seguida pela dose de manutenção de 10 µg 2 vezes por dia. O atraso do esvaziamento gástrico provocado pelo exenatido poderá reduzir a absorção de outros fármacos administrados concomitantemente por via oral. O exenatido

associa-se a uma redução dos níveis de A1c entre 0,8 e 0,9% e a uma perda ponderal de 1,6 a 2,8 Kg.

Foram descritos casos de pancreatite aguda em doentes tratados com exenatido. Contudo, a incidência de pancreatite não parece ser superior àquela que seria esperada em doentes diabéticos, mais susceptíveis do que a população não-diabética, pelo que a relação causal não ficou provada.

A forma de libertação prolongada, o exenatido LAR, é administrada sob a forma de uma injeção sub-cutânea semanal. Estudos efectuados demonstraram uma redução dose-dependente da A1c entre 1,4 e 2,7%, e reduções ponderais de 4 Kg em indivíduos sob terapêutica com dose superior. Não foram descritos efeitos gastro-intestinais graves nem hipoglicemias graves com a utilização de exenatido LAR.

O liraglutido é um derivado acilado do GLP-1 que se liga à albumina de forma reversível, o que poderá contribuir para a sua resistência parcial à degradação pela DPP-4 e a sua acção prolongada. Apresenta uma sequência de aminoácidos com 97% de homologia em relação ao GLP-1 nativo, o que explica uma menor frequência de desenvolvimento de anticorpos (8,6%, e sem redução da eficácia do fármaco), em relação ao que sucede com o exenatido. Administra-se por via sub-cutânea uma vez por dia, podendo a injeção ser efectuada a qualquer hora do dia, em horário independente das refeições. Reduz a A1c em até 1,6%. Do mesmo modo que o exenatido, associa-se a efeitos gastro-intestinais, embora de forma menos frequente e habitualmente transitória. Tem também uma acção benéfica sobre o peso (-2,5 Kg) e pressão arterial sistólica (-2,1 a -6,7 mmHg). Foi testado no tratamento de obesos sem diabetes proporcionando perdas de peso de 7,2 Kg ao ano comparado com 2,8 Kg no placebo.

Inibidores da DPP4

Os inibidores da DPP4 actualmente disponíveis em Portugal são a sitagliptina, a vildagliptina e, mais recentemente, a saxagliptina. Várias outras moléculas desta classe farmacológica estão ainda em fase de investigação (denagliptina, alogliptina, melogliptina, linagliptina, dutogliptina, teneligliptina, BI1356).

A sitagliptina foi o primeiro inibidor da DPP-4 a obter aprovação pela Agência Europeia do Medicamento (EMA). Produz uma inibição da actividade da DPP-4 de pelo menos 80% durante 12 horas na dose de 50 mg e de 24 horas na dose de 100 mg (a dose diária recomendada). Aumenta em pelo menos 2 vezes o GLP-1 pós-prandial, reduzindo

a glicemia pós-prandial, sem causar hipoglicemia. Além do seu efeito na secreção de insulina de forma dependente da glicemia, actua também sobre a célula alfa, inibindo a secreção de glucagon. Ao contrário dos agonistas do receptor do GLP-1, não tem efeito significativo sobre a motilidade gástrica, o que explica parcialmente o seu efeito neutro no peso corporal. É eliminado por via renal, pelo que é necessária redução da dose para 50 mg/dia em caso de insuficiência renal moderada e para 25 mg/dia em caso de insuficiência renal grave. Quando usada em monoterapia, a sitagliptina associou-se a reduções da A1c entre -0,6% e -0,9%, mas reduções superiores foram observadas em associação com a metformina (e maiores para A1c inicial > 8,8%). Embora muito bem tolerada, a sitagliptina associou-se a um aumento de infecções urinárias (3,2%) e nasofaringite (6,4%) *versus* comparadores (2,4% e 6,1% respectivamente), tendo sido ainda descritos casos pós-comercialização de angioedema, síndrome de Stevens-Johnson e pancreatite. Foi levantada a hipótese de alguns efeitos secundários terem como origem a inibição de outras enzimas da família das DPP, a degradação de outros substratos (alguns neuropeptídeos, factores de crescimento e citocinas) ou a interferência com algumas funções da DPP-4, como o seu papel no sistema imunitário.

A vildagliptina foi aprovada pela EMA em Setembro de 2007. Associa-se a reduções da A1c de cerca de 1%, é igualmente bem tolerado, tem um efeito neutro sobre o peso corporal e baixo risco de hipoglicemias.

A sitagliptina e a vildagliptina estão indicadas, segundo a EMA, em associação com metformina, sulfonilureias e glitazonas. A sitagliptina obteve ainda aprovação para utilização em monoterapia (na presença de contra-indicação para metformina) e em associação com a insulina.

A saxagliptina estará disponível entre nós desde Outubro de 2010.

Os inibidores da DPP-4 parecem associar-se a melhoria dos parâmetros de função da célula β . Estudos em animais também demonstraram aumento da massa de células β com estes fármacos, mas este efeito ainda não foi comprovado em humanos. Os inibidores DPP-4 também poderão associar-se a melhoria da sensibilidade à insulina (mas os resultados entre os vários estudos são discordantes). Os mecanismos de acção dos inibidores da DPP-4 (sobretudo a melhoria da função da célula β) e as suas eficácia, tolerabilidade e segurança sugerem que estes fármacos poderão ser importantes como tratamento de 1.ª linha nas fases iniciais da DM2 (em combinação com metformina).

O papel das terapêuticas baseadas nas incretinas no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 – situação actual e perspectivas futuras

As terapêuticas baseadas nas incretinas foram incluídas nas recomendações de 2009 da American Association of Clinical Endocrinologists – American College of Endocrinology, que sugeriram que doentes com uma A1c entre 7,6% e 9% fossem submetidos a terapêutica dupla com metformina (a menos que contra-indicada) associada, por ordem de preferência, a um agonista do GLP-1, a um inibidor da DPP-4, a uma glinida ou a uma sulfonilureia. Foi realçado o risco mais baixo de hipoglicemias com agonistas do receptor do GLP-1 ou inibidores da DPP-4 (vs glinidas ou sulfonilureias). Foram ainda enfatizados a maior capacidade de redução da glicemia pós-prandial e o benefício sobre a perda de peso dos agonistas do receptor do GLP-1 comparativamente aos inibidores da DPP-4. Um *consensus statement* da ADA-EASD recentemente publicado recomenda a utilização de agonistas do receptor do GLP-1 como tratamento de segunda linha (atrás da metformina) em doentes nos quais as hipoglicemias sejam particularmente indesejáveis ou naqueles em que a perda de peso seja uma prioridade.

As terapêuticas baseadas nas incretinas estão associadas, de facto, a eficácia no controlo glicémico com um baixo risco de hipoglicemias, a perda de peso (no caso dos agonistas do receptor do GLP-1) ou a ausência de ganho de peso (no caso dos inibidores da DPP-4) e, não menos importante, a melhoria da função da célula beta.

Apesar de promissoras, estas classes de fármacos terão ainda que confirmar as suas eficácia e segurança a longo prazo.

Análogos da amilina

O pramlintido, lançado nos Estados Unidos em 2005, é um análogo sintético da amilina, uma hormona produzida nas células β pancreáticas e co-segregada com a insulina. A amilina suprime a secreção de glucagon e atrasa o esvaziamento gástrico, contribuindo para a normallização da glicemia. Tem ainda um papel importante na indução de saciedade. Os indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 têm uma produção deficiente de amilina, e os de tipo 2 uma secreção insuficiente às refeições. O pramlintido administra-se antes das refeições por via sub-cutânea, permitindo reduzir a hiperglicemia pós-prandial. Está indicado em associação à insulino-terapia em doentes com diabetes

mellitus tipo 1 e tipo 2. Os seus efeitos secundários mais frequentes são gastro-intestinais (náuseas, vômitos e diarreia), que se associam ao atraso no esvaziamento gástrico provocado pelo fármaco, mas que tendem a diminuir com a continuação do tratamento. Não se associa a hipoglicemias graves e tem um efeito benéfico sobre o peso corporal.

Inibidores do co-transportador renal de sódio-glicose

Nos últimos anos, tornou-se claro que os rins desempenham um papel fundamental no metabolismo global da glicose no organismo. Em indivíduos “normais”, os rins filtram continuamente um grande volume de glicose através do glomérulo (aproximadamente 180 g/dia) e reabsorvem activamente quase toda essa glicose. Em pessoas com diabetes mellitus tipo 2 que têm hiperglicemia, mais glicose é filtrada que reabsorvido, ajudando a manter a hiperglicemia da diabetes. Uma proteína denominada co-transportador da glicose-sódio tipo 2 (SGLT2) é responsável pela reabsorção renal de glicose e desempenha um papel importante na homeostasia da glicose. A retenção de excesso de glicose por esta via contribui para a hiperglicemia persistente. Ao longo do tempo, a hiperglicemia crónica causa glicotoxicidade, que pode ter efeitos deletérios sobre a função das células beta e agrava a insulino-resistência. A supressão da actividade dos SGLT2 no organismo inibe a reabsorção renal de glicose, aumentando a excreção do excesso de glicose do organismo e ajudando na redução da hiperglicemia. Os inibidores SGLT2 não estimulam a secreção de insulina e, portanto, deverão ser associadas a um baixo risco de hipoglicemia. Ensaio de fase 3 da dapaglifozina, um destes inibidores, nas doses de 2,5 e 10 demonstraram reduções de A1c de 0,55 a 0,9%, e de peso corporal de 2,66 a 3,66 %.

Classes de fármacos em desenvolvimento

Há vários novos fármacos antidiabéticos em investigação, que têm como alvo diferentes mecanismos envolvidos no metabolismo da glicose. Destacamos os seguintes:

- Inibidores da 11 β -hidroxisteróide desidrogenase e antagonistas do receptor dos glicocorticóides (diminuem a insulino-resistência e o débito hepático de glicose);

- Activadores da glicocinase (estimulam a secreção de insulina e o metabolismo hepático de glicose);
- Inibidores da fosforilase do glicogénio, antagonistas do receptor do glucagon e inibidores da frutose-1,6-bifosfatase (reduzem o débito hepático de glicose).

Conclusões:

As terapêuticas baseadas nas incretinas já disponíveis são promissoras: mostraram-se eficazes na redução da A1c com risco baixo de hipoglicemias e sem aumento de peso (ou mesmo redução no caso dos agonistas do GLP-1); poderão atrasar a progressão da doença em fases precoces; têm uma potencial acção anti-aterogénica. Contudo, tratando-se de fármacos ainda recentes, têm ainda que demonstrar eficácia e segurança a longo prazo, bem como uma boa relação custo-eficácia.

Estão abertas boas perspectivas sobre novas vias terapêuticas na diabetes, esperando-se que os novos fármacos permitam não só obter um bom controlo glicémico a longo prazo, como reduzir as complicações da doença, com consequente diminuição da morbilidade e mortalidade que lhes estão associadas.

Bibliografia:

1. Drab SR. Incretin-Based Therapies for Type 2 Diabetes Mellitus: Current Status and Future Prospects. *Pharmacotherapy*. 2010;30:609-624
2. Aicher TD, Boyd SA, McVean M et al. Novel Therapeutics and Targets for the Treatment of Diabetes. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2010;3:209-229
3. Halimi S. DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogues: for whom? Which place for incretins in the management of type 2 diabetic patients? *Diabetes Metab*. 2008;34 Suppl2:S91-5
4. Pratley RE, Salsali A. Inhibition of DPP-4: a new therapeutic approach for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2007;23:919-31
5. Meece J. Pancreatic islet dysfunction in type 2 diabetes: a rational target for incretin-based therapies. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:933-44
6. Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev*. 2007;28:187-218
7. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132:2131-57
8. Ranganath LR. The entero-insular axis: implication for human metabolism. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46:43-56
9. Combettes M, Kargar C. Newly approved and promising antidiabetic agents. *Therapie*. 2007; 62:293-310
10. Penforis A, Borot S, Raccach D. Therapeutic approach of type 2 diabetes mellitus with GLP-1 based therapies. *Diabetes Metab*. 2008;34 Suppl 2:S78-90.
11. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:650-657
12. Neumiller JJ, White JR, Campbell RW. Sodium-Glucose Co-Transport Inhibitors Progress and Therapeutic Potential in Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs* 2010; 70: 377-385